



Title	Lipid Peroxidation in the Liver of Carcinogenresistant Rats
Author(s)	Hanaa, Hammad
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37122
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	ハナハマド
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9076 号
学位授与の日付	平成 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Lipid Peroxidation in the Liver of Carcinogen-resistant Rats (化学発癌抵抗性ラット肝臓における脂質過酸化)
論文審査委員	(主査) 坂本 幸哉 (副査) 岡本 光弘 教授 野村 大成

論文内容の要旨

〔目的〕

種々の癌原性物質による化学発癌過程で、共通の促進因子と考えられるものに、ある種の活性酸素、更にその作用の結果生成する過酸化脂質がある。しかし、これら因子の作用機構の詳細は、今なお不明である。当教室で新たに開発された「化学発癌抵抗性ラット(Rラット)」の肝臓で、著者は、脂質過酸化が低下していることを見出した。その原因を明らかにするとともに、発癌抵抗性との関係について考察する。

〔方法ならびに成績〕

0.06% 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-MeDAB) 添加食で飼育した雌雄のドンリュウ系ラットからえられたF₁ラットを、成長速度、3'-MeDABの肝毒性、肝発癌性に対する抵抗性を指標にして選択した。更に兄妹交配でえられた代々の子孫を3'-MeDAB添加食で飼育し、同様にして選択していった結果、遺伝的に3'-MeDABの肝発癌性に顕著な抵抗性を示すラットを得、「化学発癌抵抗性ラット(Rラット)」と名付けた。このラットは、3'-MeDAB以外の数種の発癌剤にも、著しい抵抗性を持っていた。

本研究では、Rラットと、親株であるドンリュウ系ラット(以下、Sラット)について、肝標品における脂質過酸化、内在性抗酸化剤の濃度、抗酸化に関与している酵素の活性を測定し、また、これらに対する3'-MeDAB前投与の効果を検討した。

- (1) S, R両系の若い雄ラットから肝小胞体画分を調製し、NADPH再生系を加えて、空気中で振盪した時の脂質過酸化を測定した。malondialdehydeを標準物質として、thiobarbituric acid-

reactive substance の生成量を見たところ、Sに比し、Rでは約1/2と明らかに抑制されていた。同様に、4-hydroxynonenal, 総carbonyl化合物, conjugated diene の生成も抑えられていた。

- (2) 以上の測定を通じて、Rラット標品では、過酸化反応の速度が、早期に低下する傾向が見られたので肝小胞体構造脂質の脂肪酸組成を調べた。16:0, 18:0+18:1, 18:2, 18:3については、両群動物間に全く差が見られなかった。20:4脂肪酸量については、RラットがSラットより、30%近く低い平均値を示したものの、有意差はなかった。NADPHおよびADP/Fe²⁺ 存在下で、肝小胞体画分を37°, 60分間振盪した時にも、両群ラットで同程度の不飽和脂肪酸の消失が見られた。これらの結果は、小胞体画分に cumene hydroperoxide を過剰に加えた時に観察された、同程度の thiobarbituric acid-reactive substance の生成とともに、Rラット肝標品で見られた低い脂質過酸化が、脂肪酸組成に起因するものではないことを示している。
- (3) 脂質過酸化への関与が報告されているP-450の総量、NADPH-cytochrome c reductase 活性に関して、両群間に量的差異はない。phospholipase A₂ 活性も同様であった。
- (4) 細胞の内在性抗酸化分子である glutathione, ascorbic acid, vitamin E, coenzyme Qの含量, superoxide dismutase, catalase 活性, 種々の基質を用いて測定した glutathione peroxidase 活性, glutathione reductase 活性, 更に, NADP, NADPH含量, NADPH再生産に与かる脱水素酵素の活性を測定したが、基礎食飼育時、3'-MeDAB 添加食飼育時を問わず、S, R両ラット肝で大差のない値が得られ、これらの要素によっても、Rラットの低い脂質過酸化を説明することは困難であった。
- (5) 近年、脂質過酸化による細胞障害において aldehydes の役割が注目されている。特に 4-hydroxynonenal は比較的多量に産生され、毒性が高い。aldehyde処理に係わる酵素である aldehyde dehydrogenase の活性を、小胞体ならびにミトコンドリア画分について測定したところ、基礎食飼育下では、両群間に差を認めなかったが、一週間の 3'-MeDAB添加食飼育後には、両画分ともRラットが高い値を示した。
- (6) 一方、Esterbauer らは、4-hydroxynonenal 代謝の主経路として、alcohol dehydrogenaseによる還元反応の重要性を強調している。肝臓のcytosolについて、acetaldehyde, malondialdehyde, 4-hydroxynonenalを基質にalcohol dehydrogenase 活性を測定したところ、飼料の如何に係わらず、RラットはSラットの2倍近い活性を示した。また、4-hydroxynonenal に対する alcohol dehydrogenase の活性は、aldehyde dehydrogenaseのそれより一桁高く、毒性の高い脂質過酸化産物の処理に、より大きい役割を演じていると考えられる。

〔総括〕

当教室で開発した、化学発癌剤の肝毒性、肝発癌作用に遺伝的に抵抗性を示すラットの肝臓では、NADPH依存性の脂質過酸化が、親株ラットに比べて、著しく低下していた。構造脂質の脂肪酸組成や、脂質過酸化を触媒する酵素活性、内在性抗酸化物質含量や関連酵素活性には、これを説明できる特徴を見出

することができなかった。しかし、Rラットの肝臓は、高いaldehyde 処理能力を示し、これが4-hydroxynonenalで代表される脂質過酸化産物の毒性を軽減するのに役立っていることを示唆する結果を得た。

この特性がまたRラットの発癌抵抗性にも寄与している可能性が高い。

論文の審査結果の要旨

本研究は、当腫瘍生化学研究部門で開発された、芳香族アミン系癌原性物質による肝傷害、発癌作用に抵抗性を示したラット（以下、R）を用い、*in vitro* の系により、発癌促進因子の疑いが持たれている脂質過酸化について検討したものである。

R肝では、NADPH依存性の脂質過酸化が、親株の発癌感受性ラット（以下、S）に比し、著しく低下していた。その原因として、通常考えられているような諸要因ではなく、R肝では、脂質過酸化の産物中、最も毒性の強い4-hydroxynonenal 等アルデヒドを還元的に処理するアルコール脱水素酵素の活性が、S肝の約2倍に上昇しており、また小胞体脂質中のアラキドン酸含量が低下していることが挙げられることを示し、かつ発癌抵抗性との関連を論じたもので、学位論文に値するものと評価される。